

# Calcineurin-based immunosuppression in renal transplantation : focus on efficacy, the role of steroids, and the cardiovascular risk

Citation for published version (APA):

Boots, J. M. M. (2006). *Calcineurin-based immunosuppression in renal transplantation : focus on efficacy, the role of steroids, and the cardiovascular risk*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20060929jb>

## Document status and date:

Published: 01/01/2006

## DOI:

[10.26481/dis.20060929jb](https://doi.org/10.26481/dis.20060929jb)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Samenvatting

Als een lichaamsvreemd orgaan, zoals een nier, getransplanteerd wordt, zal het afweersysteem moeten worden geremd om acute afstoting (rejectie) tegen te gaan. In het begin van de jaren negentig was cyclosporine A (CsA) het belangrijkste medicament na een niertransplantatie. CsA is een remmer van het in de cel gelegen eiwit calcineurine dat in de celkern van afweercellen de afgifte van bepaalde eiwitten, die de afstotingsreactie stimuleren, regelt. In de eerste helft van de jaren negentig werd ook een nieuw medicament ontwikkeld, tacrolimus (TAC), dat een sterkere remming van calcineurine bleek te bewerkstellen dan CsA. In de eerste grote studies bleek TAC beter in staat tot het voorkomen van acute rejecties dan CsA, met een vergelijkbaar effect op de patiënt- en niertransplantaat-overleving. Daarnaast waren er verschillen in bijwerkingen ook op het gebied van hart- en vaatziekten. Hart- en vaatziekten komen frequent voor bij en zijn een belangrijke oorzaak van sterfte van patiënten met een gestoorde nierfunctie zoals dialyse- en niertransplantatiepatiënten. Met CsA behandelde patiënten hadden hogere bloedwaardes voor het cholesterolgehalte. Met TAC ontwikkelden meer patiënten diabetes mellitus (suikerziekte) na de transplantatie, die overigens in een groot gedeelte omkeerbaar bleek.

In 1995 werd een nieuwe preparaatvorm van CsA geïntroduceerd. Deze micro-emulsie vorm (Neoral®) gaf een stabielere en beter voorspelbare opname van CsA uit de darm. Met dit middel was het risico op een acute afstoting lager dan met de oorspronkelijke formulering. Nadien ontstond discussie of het voordeel van TAC op het risico van acute afstoting nog wel aanwezig was ten opzichte van deze nieuwe micro-emulsie vorm van CsA. Omdat prospectieve (vooruitkijkende) studies ontbraken, hebben we alle met TAC behandelde patiënten in de periode tussen 1995 en 1997 retrospectief (terugkijkend) geanalyseerd en vergeleken met alle met CsA behandelde patiënten in deze zelfde periode. Omdat TAC in die periode nog niet als geneesmiddel geregistreerd was in Nederland, bestond de groep patiënten die TAC gekregen hadden voor een aanzienlijk gedeelte uit patiënten met een relatief hoog risico op een acute afstoting. Desondanks bleek in onze studie, waarvan de resultaten beschreven zijn in Hoofdstuk 2, dat TAC significant (met statistiek bewezen) minder acute rejecties tot gevolg had dan de nieuwe micro-emulsie vorm van CsA. Daarnaast bleek ook het aantal ernstige afstotingsreacties (afstotingsreacties, die niet goed reageren op hoge doseringen corticosteroiden en die een slechte prognose voor de functie van de getransplanteerde nier inhouden) verminderd. Ook bleek TAC in staat tot het omkeren van acute afstotingen bij patiënten, die tevoren met CsA werden behandeld. Deze resultaten werden nadien bevestigd in prospectief gerandomiseerde studies en meta-analyses. Ook bleek het door de betere preventie van acute afstotingsreacties mogelijk om begeleidende medicatie in een groot

gedeelte van de patiënten af te bouwen en 70% van de patiënten te behandelen met slechts één medicament om afstoting tegen te gaan. Een belangrijk medicament dat kon worden afgebouwd was prednison of prednisolon, zogenaamde corticosteroiden. Corticosteroiden waren de eerste bekende geneesmiddelen om afweerreacties te onderdrukken en hebben vanaf het begin van het uitvoeren van transplantaties altijd een belangrijke rol gespeeld. Corticosteroiden werken niet erg specifiek en kennen bij langdurig gebruik nogal wat bijwerkingen. Desondanks werden ze altijd erg belangrijk geacht om het risico op een acute afstoting te verminderen. Het stoppen van corticosteroiden bij het gebruik van TAC leidde echter niet tot het optreden van acute rejecties, zoals dat met CsA wel bij 5–10% bleek op te treden. Verder bleek het bijwerkingenprofiel van TAC gunstiger met lagere waarden voor het cholesterolgehalte in het bloed en een goede bloeddrukregulatie met minder medicijnen. Het risico op diabetes mellitus was in de initiële fase na de transplantatie hoger met TAC, maar na verlaging van de dosering van TAC en het stoppen van corticosteroiden bleek het optreden van diabetes vergelijkbaar met het optreden tijdens behandeling met CsA.

Zoals eerder gezegd hebben corticosteroiden op de lange termijn een flink aantal bijwerkingen. Zij verhogen het risico op diabetes mellitus, hypertensie (hoge bloeddruk) en hypercholesterolemie (een verhoogd cholesterolgehalte) en indirect hiermee het risico op hart- en vaatziekten. Verder geven ze aanleiding tot overgewicht en een toename van vet afgezet in de buik, botontkalking (osteoporose), staar (cataract) en een verhoogde oogboldruk (glaucoom). Daarnaast geven ze ook nog een dunnere huid en bloedvatwand en kunnen ze psychiatrische stoornissen veroorzaken. Gezien deze bijwerkingen kan het soms gewenst zijn om corticosteroiden snel te stoppen. Helaas onderdrukken corticosteroiden de eigen bijnier, die normaal een dergelijke stof in kleine hoeveelheden aanmaakt. Het snel stoppen van corticosteroiden kan dan gevaarlijk zijn, omdat het lichaam dan nog niet in staat is de eigen productie weer op gang te brengen. In bepaalde situaties, met name in perioden van stress, kan dit aanleiding geven tot levensbedreigende lichamelijke verschijnselen. Om het risico op dit soort ongewenste effecten nader in te schatten hebben we in Hoofdstuk 3 een studie gedaan waarbij een groep patiënten werd gevolgd, die volgens een vooropgezet protocol na drie of zes maanden werden ingeschaald om in twee weken tijd te stoppen met hun dosering corticosteroiden (10 mg prednison). Vóór het stoppen van de corticosteroiden werd hun bijnier gestimuleerd met een zogenaamde korte synacthen test. Hieruit bleek dat ongeveer 50% van de patiënten enige vorm van onderdrukking had van zijn bijnier. Desondanks konden de corticosteroiden na drie maanden zonder problemen in twee weken worden gestopt. Na zes maanden traden bij 30% van de patiënten echter klachten op, die te maken zouden kunnen hebben met een onvoldoende functionerende bijnier.

Een gestoorde korte synacthen test bleek geen goede voorspeller om patiënten, die klachten gingen ontwikkelen op te sporen. Wel konden patiënten worden geselecteerd, waarbij de snelle afbouw van corticosteroiden veilig kon worden toegepast. Hierbij werd eerst 's ochtends een bloedmonster afgenomen voor bepaling van de eigen productie van corticosteroiden (cortisol). Indien deze cortisolwaarde  $>400$  nmol/l bedroeg, was versneld afbouwen veilig. Indien de ochtend cortisolwaarde  $<400$  nmol/l bedroeg, voorspelde een goede respons op de korte synacthen test (cortisolwaarde na stimulatie  $>550$  nmol/l) een veilige versnelde afbouw van de corticosteroiden.

Een opvallende observatie die we deden tijdens onze studies met het afbouwen van de corticosteroiden was het stijgen van de bloedspiegels van TAC. In Hoofdstuk 4 hebben we dit gegeven zowel retrospectief als prospectief nader onderzocht. Het bleek dat de dosisgenormaliseerde waarde (bloedspiegel van TAC vóór een nieuwe toediening (dalspiegel) gedeeld door de corresponderende dosis van TAC) met 10–15% toenam na staken van 5 mg prednison en met ongeveer 35% na het staken van 10 mg prednison. In een farmacokinetisch gedeelte (Farmacokinetiek is de wetenschap die onderzoekt hoe snel een medicament in het lichaam wordt opgenomen en weer wordt uitgescheiden) kon prospectief een 18% toename worden vastgesteld in de expositie (blootstelling) aan TAC na stoppen van 5 mg prednison. Omdat corticosteroiden een bepaald eiwitsysteem in de lever stimuleren (cytochroom P450, met name subtype 3A4) en TAC juist door dit eiwit wordt afgebroken, betekent dit dat corticosteroiden de afbraak van TAC versnellen. Hierdoor is er meer TAC nodig om eenzelfde bloedspiegel en dus effect te bereiken. Dit heeft weer tot gevolg dat de kosten voor de behandeling stijgen. Bovendien is een bijwerking van TAC bij hogere bloedspiegels een verslechtering van de nierfunctie. Door de hogere bloedspiegels na het afbouwen van de corticosteroiden kan de nierfunctie dus achteruitgaan en verkeerd beoordeeld worden als een acute afstoting.

Nadat ons gebleken was dat corticosteroiden veilig konden worden afgebouwd na de eerste drie tot zes maanden na de transplantatie en ook zo nodig relatief snel konden worden gestopt, stelden we ons de vraag of de corticosteroiden ook vroeg na de transplantatie konden worden gestopt. Hiervoor ontwikkelden we een oriënterende studie, waarbij prospectief in de ene groep de corticosteroiden vroeg (10<sup>e</sup> dag) na de transplantatie werden gestopt, mits de bloedspiegel van TAC stabiel het gewenste niveau had bereikt, en in de andere groep de corticosteroiden in drie maanden geleidelijk werden uitgesloten, zoals onze standaard behandeling was. In deze studie bleek, zoals beschreven in Hoofdstuk 5, dat het vroeg stoppen van de corticosteroiden niet leidde tot een hoger aantal afstotingen. Opvallend was dat de afstotingsreacties juist wat later optraden. Onze interpretatie was dat dit waarschijnlijk kwam door een stijging van de bloedspiegels van TAC na het

stoppen van de corticosteroiden. Deze stijging hebben we in de vorige paragraaf al uitgelegd en uitvoering beschreven in Hoofdstuk 4.

Transplantaatfunctie één jaar na de transplantatie en eiwitverlies in de urine vormen belangrijke voorspellers voor de levensduur van een getransplanteerde nier. In onze studie konden geen verschillen worden aangetoond tussen beide behandelingsgroepen wat betreft deze parameters. Tegenwoordig hebben meerdere studies waarin de corticosteroiden zijn gestopt vergelijkbare langere termijn resultaten laten zien, zonder een eerder gemeld risico van chronische afstoting, zoals bij met CsA behandelde patiënten.

Een opvallende bijkomende observatie was dat door het vroeg stoppen met de corticosteroiden veel minder patiënten diabetes mellitus ontwikkelden na de transplantatie. Later toonden meerdere en grotere studies vergelijkbare resultaten.

Omdat zowel TAC als corticosteroiden een rol speelden bij het ontwikkelen van diabetes mellitus na een transplantatie, zijn we in Hoofdstuk 6 op zoek gegaan naar de relatieve effecten van beide middelen op de glucose-(bloedsuiker)-stofwisseling. Hiervoor ondergingen 15 niertransplantatiepatiënten een glucose belastingstest door middel van een infuus (iv-GTT: intraveneuze glucose tolerantie test). Vervolgens werd deze test herhaald na het stoppen van de corticosteroiden (10 mg prednison) en nogmaals na verlaging van de bloedspiegel van TAC naar onderhoudswaarden. Uit onze studie bleek dat corticosteroiden geen effect hadden op de afgifte van insuline, maar wel de gevoeligheid van de lichaamscellen voor dit hormoon deden verminderen en dat TAC juist de insulineafgifte remde, maar geen effect had op de gevoeligheid voor insuline. De insulinegevoeligheidsindex ( $k_g$ ), een resultante van zowel de insulineafgifte als de insulinegevoeligheid, verbeterde uitsluitend na het stoppen van de corticosteroiden. Dit suggereert dat de corticosteroiden mogelijk een groter belang hebben in het optreden van diabetes mellitus na de transplantatie dan TAC. De observatie uit Hoofdstuk 5 met het lage optreden van diabetes bij het vroeg stoppen van de corticosteroiden onderschrijft dit.

TAC had dus voordelen ten opzichte van CsA als basismiddel om afstoting tegen te gaan bij nieuwe transplantaties, gezien minder rejecties en een gunstiger risicoprofiel voor hart- en vaatziekten, waarbij het risico van diabetes was op te vangen door het vroeg afbouwen van corticosteroiden en eventueel TAC dosisvermindering. Onduidelijk was echter of transplantatiepatiënten die behandeld worden met CsA als basismiddel en die een stabiele functie van het transplantaat hebben ook nog zouden kunnen profiteren van het gunstigere risicoprofiel voor hart- en vaatziekten van TAC. Hiertoe werd een multi-center studie opgezet met de transplantatiecentra in Nijmegen, Maastricht, Utrecht en Rotterdam. In totaal namen 124 patiënten deel aan deze studie waarbij de helft werd geloot tot een omzetting (conversie) naar TAC als basismiddel en de andere

helft CsA bleef gebruiken. In Hoofdstuk 7 worden de resultaten van de eerste zes maanden gepresenteerd. Allereerst bleek conversie veilig. Er traden geen rejections op. Verder resulteerde TAC inderdaad in een gunstiger risicoprofiel voor hart- en vaatziekten met een daling van de bloeddruk, een daling van zowel het totale als het ongunstige lage densiteit lipoproteïne (LDL)-cholesterol, een daling in het vetgehalte (triglyceride), een verbetering in de oxidatie van het LDL, en een afname in de hoogte van het gehalte aan fibrinogeen (een eiwit dat een rol speelt bij de bloedstolling en ook geassocieerd is met het optreden van hart- en vaatandoeningen). Er bleek bovendien geen sprake van een verhoogd voorkomen van diabetes mellitus. Verrassend bleek echter een verbetering in de transplantaatfunctie met een daling van het creatininegehalte als resultante van de nierfunctie in het bloed. In Hoofdstuk 8 zijn de 2-jaars resultaten van deze studie gepresenteerd. In deze studie bleek dat de resultaten na zes maanden voortduurden tot twee jaar na de interventie. Bovendien was er sprake van een geleidelijke achteruitgang van de niertransplantaatfunctie in de groep die CsA was blijven gebruiken terwijl er sprake was van een stabiele niertransplantaatfunctie in de groep die omgezet was naar TAC. Uit een vragenlijst gericht op bijwerkingen van beide middelen bleek bovendien dat de patiënten het gebruik van TAC beter waardeerden. Latere omzettingstudies bevestigden de gunstige resultaten op het gebied van de risicofactoren voor hart- en vaatziekten en de niertransplantaatfunctie.

Tegenwoordig worden meer medicijnen als onderhoudsmedicatie gebruikt om afstoting tegen te gaan bij niertransplantatiepatiënten. In Hoofdstuk 9 is een uitgebreide literatuurevaluatie weergegeven van alle effecten van alle gangbare onderhoudsmedicamenten op het gebied van hart- en vaatziekten. Hierbij moet in acht worden genomen, dat onderhoudsmedicatie meer behelst dan alleen een gunstig risicoprofiel voor hart- en vaatziekten. Bovenal moet afstoting worden tegengegaan. Calcineurine remmers, zoals CsA en TAC, hebben het sterkste afstotingsremmende effect. Echter beide middelen kunnen aanleiding geven tot nierschade. Zoals al eerder in dit hoofdstuk aangegeven en uitgebreid beschreven in Hoofdstuk 9, heeft TAC een gunstiger risicoprofiel voor hart- en vaatziekten dan CsA. Ook komen er steeds meer aanwijzingen dat het nierbeschadigende effect van TAC minder uitgesproken is dan dat van CsA.

Corticosteroiden zijn erg ongunstig ten opzichte van hart- en vaatziekten, zoals al eerder ook in dit hoofdstuk aangegeven. Sirolimus (Rapamycin) is een nieuwer middel dat als belangrijkste voordeel een mogelijk remmend effect heeft op de ontwikkeling van vaatschade. Echter het geeft ook aanleiding tot een forse stijging van het cholesterol- en triglyceridegehalte. Het precieze effect op het optreden van hart- en vaatziekten dient nog te worden vastgesteld. Daarnaast zijn vaak andere medicamenten erbij nodig om afstoting tegen te gaan. Hierbij wordt vaak weer gebruikt gemaakt van corticosteroiden, die juist weer ongunstig zijn.

Mycophenolaat mofetil (Cellcept®) is een middel dat weinig bijwerkingen heeft op het gebied van hart- en vaatziekten. Helaas is het minder krachtig om afstoting tegen te gaan dan calcineurine remmers, waardoor weer aanvullende medicatie nodig is. De belangrijkste bijwerking op het gebied van hart- en vaatziekten is bloedarmoede wat een belasting geeft voor het hart en een verdikking van de hartspier kan geven. Op dit moment ontbreken nog voldoende lange termijn gegevens om de precieze waarde vast te stellen.

Concluderend laat dit proefschrift zien dat TAC niet alleen een krachtiger middel is om afstotingsreacties tegen te gaan dan CsA, maar dat het ook een gunstiger risicoprofiel heeft voor hart- en vaatziekten. Het risico op diabetes mellitus kan geminimaliseerd worden door het vroeg afbouwen van corticosteroïden en dosisvermindering van TAC. Met betrekking tot het optreden van diabetes geeft TAC remming van de afgifte van insuline en geven corticosteroïden een verlaging van de gevoeligheid voor insuline. Daarnaast geeft TAC in gebruikelijke onderhoudsdoseringen een laag risico op nierschade. Door zijn krachtige werking is het goed mogelijk om corticosteroïden met hun vele bijwerkingen te stoppen en een groot gedeelte te behandelen met slechts één medicament tegen afstoting. Bij het stoppen van corticosteroïden moet rekening gehouden worden met een interactie met TAC, waardoor hogere bloedspiegels de transplantaatfunctie kunnen verslechteren en een afstotingsreactie kunnen nabootsen. Daarnaast bestaat er een klein risico bij het snel afbouwen van corticosteroïden na de eerste drie maanden na de transplantatie op verschijnselen van een onvoldoende herstel van de eigen bijnierfunctie.

Verder is aangetoond dat niet alleen patiënten die starten met TAC vanaf de transplantatie profiteren van dit middel, maar ook dat omzetting van met CsA behandelde patiënten resulteert in een gunstiger risico op hart- en vaatziekten en een betere bescherming van de niertransplantaatfunctie en dat patiënten zelf TAC prefereren boven CsA.